

## 이온교환수지를 이용한 새로운 오메프라졸 복합체 개발\*

이계주<sup>#</sup> · 이기명 · 김은영 · 이창현 · 황성주

충남대학교 약학대학

(Received March 14, 1994)

## Development of New Omeprazole-Ion Exchange Resin Complex\*

Gye Ju Rhee<sup>#</sup>, Ki Myung Lee, Eun Young Kim, Chang Hyun Lee and Sung-Joo Hwang  
*College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea*

**Abstract**—Omeprazole(OMZ)-cholestyramine(CHL) and various OMZ-Dowex resin complexes were prepared by reaction between OMZ and activated resins in 0.1N NaOH solution. And their physical properties were tested by means of infrared(IR), differential scanning caloimeter(DSC), X-ray diffraction. Chemical stability of OMZ-CHL was increased markedly compared with OMZ and the decomposition of OMZ-CHL followed the pseudo first-order kinetics and the rate constants were  $2.743 \times 10^{-4}$ /day at 20°C,  $7.83 \times 10^{-3}$  day<sup>-1</sup> under 80% RH and  $1.68 \times 10^{-2}$  day<sup>-1</sup> under UV radiation, respectively. On the other hand, the rate constants of OMZ were  $2.996 \times 10^{-4}$  day<sup>-1</sup> at 20°C,  $1.17 \times 10^{-2}$  day<sup>-1</sup> under 85% RH, and  $4.07 \times 10^{-2}$  day<sup>-1</sup> under UV radiation, respectively. The rates of dissolution of OMZ-CHL bulk and OMZ-CHL tablet were 100% and more than 85% in 15 minutes, respectively, which were increased than OMZ base and OMZ-tablet. In the acute toxicological test, the value of oral LD<sub>50</sub>(mouse) was 4.608 g/kg. OMZ-CHL was pelletized using lactose, polyethylene glycol(PEG), D-sorbitol, Avicel PH 101, sodium laurylsulfate and polyvinylpyrrolidone(PVP) K-30, and enteric coated with HPMCP, Myvacet, acetone, ethanol and cetanol, of which dissolution rate was found to be more than 85% in 10 minutes. From the above results, it was found that OMZ-CHL is a useful means for development of new oral dosage forms of OMZ.

**Keywords** □ Omeprazole, Cholestyramine, Dowex resin, Dissolution, Stability, Acute toxicity, Pelletization.

이온교환수지는 이온을 띤 약물과 복합체를 제조하면 이 복합체로부터 약물방출을 화학적으로 제어할 뿐만 아니라, 이 복합체를 고분자 물질로 미립자 코팅하면 코팅막을 통한 약물의 확산에 의하여 방출제어성을 더욱 향상시킬 수 있어서 경구투여 제제의 개발에 많이 이용되고 있는 물질이다. 또한 이온교환수지는 정제의 봉해제, 불쾌한 맛의 차폐, 약물의 안정화, 완충효과, 약물방출의 서방화 등 여러가지 용도로 보고<sup>1~8)</sup>되고 있으며, 방출제어형 제제개발에 적합한 물질<sup>9~26)</sup>로 그 유효성을 인정받고 있다. 대표

적인 예로는 미국의 Pennwalt사에서 개발한 Penn-kinetic system<sup>27~32)</sup>이 있으며, 이 system을 이용한 수종의 제품이 시판되고 있다. 이와 같은 system을 이용하면, 정제나 캡슐제 뿐만 아니라, 다른방법으로는 방출제어형 제제를 개발하기 매우 어려운 액제류의 제제를 비교적 용이하게 방출제어형으로 개발할 수 있으며, 불쾌한 맛을 차폐할 수 있으므로 특히 소아용 제제(chewable 제제 또는 syrup제)의 개발에 있어서도 매우 유리하다. 또 약물분자내에 amine기, carboxyl기 등 이온교환수지와 반응하여 복합체를 형성할 수 있는 약물에 적용할 수 있어서, 자율신경계 및 중추신경계에 작용하는 약물, 항히스타민제, 비타민 B군 등이 이용되고 있다. 즉 진해제, 고혈압치료제, 진정제,

\*오메프라졸에 관한 연구 제 5보

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

마약성 진통제, 해열성 진통제, 비스테로이드성 소염제, 식욕억제제, 비충혈제거제, 항히스타민제 등에 속하는 약물들은 거의 대부분 이 system을 적용할 수 있다.

오메프라졸은  $pKa$ 가 4 및 8.8인 양성물질이기 때문에 양이온 및 음이온교환수지 중의 어느 것이나 사용할 수 있으나, 오메프라졸을 양이온교환수지와 결합시키기 위해서는 반응을 산성 조건하에서 수행하여야 하므로 오메프라졸이 분해될 가능성이 크므로 음이온교환수지를 사용하는 것이 보다 바람직하다. 또는 오메프라졸과 특정의 음이온교환수지를 반응시켜 오메프라졸 복합체를 만들면, 근본적인 산-촉매 전위반응이 저해되어 오메프라졸의 안정성이 개선됨은 물론이고, 이온교환수지의 종류 및 입자도를 적절히 선택함으로써 오메프라졸의 방출속도를 자유롭게 조절할 수 있는 잇점이 있다.

이에 저자들은 음이온교환수지가 오메프라졸의 안정성을 월등하게 개선시킨다는 사실을<sup>33)</sup> 토대로 새로운 형태의 오메프라졸-이온교환수지 복합체를 제조하여 안정성과 생체이용률이 우수한 경구투여용 제제를 개발하고자 하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

시약—본 실험에서 사용한 시약으로는 오메프라졸(한미정밀화학(주), 서울), 콜레스티라민 수지(Sigma Chemical Co.), Dowex 1×2-400(Sigma Chemical Co.), Dowex 1×4-400(Sigma Chemical Co.), HPLC용 메탄올(Merck, Germany), 아세토니트릴 및 물(Merck, Germany), 아세토니트릴 및 물(Merck, Germany)을 썼고, 기타의 시약들은 특급 또는 일급 시약을 사용하였다.

기기—본 연구에 사용한 기기로는 적외분광광도계(JASCO Report-100, JASCO, Japan), 용출시험용 UV/visible 분광광도계(UVICON 860, Kontron, Switzerland), 용출시험장치(SOTAX type AT 7, Sotax, Switzerland), 시차열분석기(DSC-4, Perkin Elmer), 분말 X선회절분석기(RIGAKU d/MAX-3D), pH측정기(DP 135, DMS), 정제기(Type EKO, Erweka, Germany), HPLC(Waters, 510 Pump, 481 detector, 740

Integrator, U6K Injector), 원심분리기(Wifug 2000S, Wifug, U.K.), 경시변화시험장치(LT-6, Freund, Japan), 진탕부란기(Changsin Sci. Korea), 블렉스 밍서(Thermolyne), 로타리 과립기(Sinsul Instrument, Korea), 혼합·연합기(Sinsul Instrument, Korea), CF granulator(Sejong CF-750, Korea), 진공건조기(Changsin Sci. Korea), 소니케이타(Mettler) 등을 사용하였다.

### 실험방법

**콜레스티라민 및 Dowex수지류의 활성화**<sup>34-36)</sup>—콜레스티라민, Dowex 1×8-400, 1×2-400 및 1×4-400 수지 각 5 g을 에탄올 100 mL로 잘 씻고 여과한 후, 다시 탈이온증류수 100 mL로 철저히 세척하고, 다시 1N NaOH 및 1N HCl 각 100 mL씩으로 순서대로 세척한 후, 최종적으로 세척액이 중성이 될때까지 탈이온증류수로 반복하여 세척하여 여과하고 50°C에서 건조시켜 활성화시켰다(Scheme I).

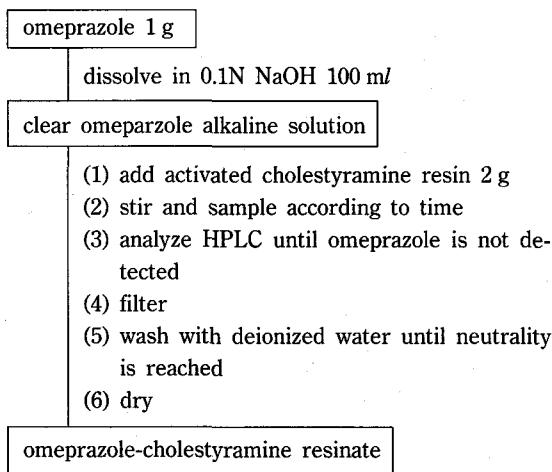
**오메프라졸 복합체의 제조**—오메프라졸 1 g을 100 mL 용량 플라스크에 넣고 0.1N-NaOH 수용액 100 mL를 가해 완전히 용해시켜 맑은 오메프라졸 알칼리 수용액을 얻었다. 실온에서 이 용액에 활성화시킨 콜레스티라민 수지 2 g(수분 12%, 건조물로서 1.76 g)을 가하고 교반하면서 시간별로 반응용액을 분취하여 용액 중의 오메프라졸 농도를 용출 시험시의 HPLC 방법으로 정량하여 오메프라졸과 수지의 반응량을 구하였다. HPLC에 의해 오메프라졸이 더 이상 검출

cholestyramine resin 5 g

- (1) wash with ethanol 100 mL
- (2) wash with deionized water 100 mL
- (3) wash with 1N NaOH 100 mL  
(Dowex resin: 1N-KOH 100 mL)
- (4) wash with 1N HCl 100 mL  
(Dowex resin: 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 100 mL)
- (5) wash with deionized water until neutrality is reached
- (6) filter
- (7) dry at 50°C

activated cholestyramine resin

Scheme I—Activation of ion exchange resins.



**Scheme II** – Preparation of omeprazole-cholestyramine resinate.

되지 않으면 반응 혼합물을 여과하여 얻어진 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 탈이온증류수로 충분히 세척한 후 건조시켜 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 얻었다(Scheme II).

오메프라졸-Dowex 복합체를 제조할 때 Dowex 1×8-400과 1×2-400 복합체는 앞의 오메프라졸-cholestyramine 복합체의 제조방법과 동일한 방법으로 제조하였으며, Dowex 1×4-400 복합체의 경우에는 오메프라졸 알칼리 수용액으로 0.1N KOH를 사용하였다.

**IR스펙트럼** – 오메프라졸 단독, 오메프라졸과 콜레스티라민 수지의 물리적 혼합물(1:2중량비) 및 오메프라졸-cholestyramine 복합체 각각에 대하여 KBr 정제법으로 적외선 흡수 스펙트럼을 측정하였다.

**DSC분석** – 시료 4 mg을 20°C/min의 속도로 50~250°C의 온도 범위에서 표준 물질로  $\alpha$ -alumina를 사용하여 오메프라졸 단독, 오메프라졸과 콜레스티라민 수지의 물리적 혼합물(1:2중량비) 및 오메프라졸-cholestyramine 복합체의 DSC thermogram을 측정하여 비교하였다.

**X-선 회절상** – Ni-filtered Cu-K $\alpha$  radiation을 광원으로 전압 30 kV, 전류 15 mA의 조건으로 회절각(2 $\theta$ ) 5~50°의 범위에서 주사 속도 4°/min으로 측정하였다.

### 안정성 시험

**pH의존성** – pH 4.0 프탈산염 완충액, pH 7.0 인산염 완충액 pH 10.0 봉산염 완충액(이온강도 0.1) 각각에 오메프라졸 20 mg과 오메프라졸-콜레스티라민 복합체(오메프라졸로서 20 mg 해당량)를 넣고서 초음파로 완전히 용해 또는 추출하여 상온에서 방치하면서 시간별로 그 잔존량을 정량하였다. 또한, 위와 동일한 각각의 완충용액에 오메프라졸 20 mg과 오메프라졸-콜레스티라민 복합체(오메프라졸로서 20 mg 해당량)를 넣고 1분간 진탕하고 상온에서 방치하면서 시간별로 잔존량을 HPLC로 정량하였다.

**온도의 영향** – 오메프라졸로서 20 mg에 해당하는 양의 오메프라졸 및 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 75%의 상대 습도하에서 30, 40 및 50°C의 각 온도에서 가혹조건으로 보관하면서 일정시간 경과마다 오메프라졸의 함량 변화를 HPLC로 측정하였다.

**광(UV)의 영향** – 오메프라졸 20 mg에 해당하는 오메프라졸 및 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 각각 투명한 바이알에 넣고, 차광하에 상온에서 자외선(253.7 nm)을 10 cm 떨어진 곳에서 직각으로 조사시키면서 분해량을 일정시간마다 HPLC로 측정하였다.

**습도의 영향** – 오메프라졸 20 mg에 해당하는 양의 오메프라졸과 오메프라졸-콜레스티라민 복합체를 50°C에서 상대습도 10, 30, 60 및 80% RH의 각 조건하에 노출시키고 일정한 시간 간격으로 오메프라졸의 함량변화를 HPLC로 측정하였다.

**오메프라졸 복합체의 급성독성실험** – 경구 LD<sub>50</sub>를 측정하기 위하여 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 0.25% methyl cellulose suspension(8 mmole 중탄산나트륨 함유)<sup>38,39</sup>에 혼탁시켜 3.75, 4.00, 4.25, 4.50, 4.75, 5.00, 5.25, 5.50 g/kg의 용량으로 생쥐용 존데(sonde)를 이용하여 생쥐에 경구투여하고 14일 동안 관찰하였다. 그 결과로부터 LD<sub>50</sub>값은 Litchfield와 Wilcoxon의 방법<sup>30</sup>에 따라 계산하였다.

**정제의 제조** – 오메프라졸 및 오메프라졸-cholestyramine 복합체에 대하여 Table I과 같은 처방으로 혼합한 다음, Erweka 타정기를 이용하여 직타법으로 직경 9 mm의 원통형 정제를 제조하였다.

**장용 Pellets의 제조** – 오메프라졸-cholestyramine 복합체와 오메프라졸 나트륨은 안정화제의 첨가없이 제조하고, 효과적인 용출을 결합제, 결합액, 부형제, 봉해제, 용출화제의 선택을 Table II와 같은 순서로

**Table I**—Formula sheet of omeprazole tablets

Ingredients	Quantity(mg) per Tablet	
	OMZ	OMZ-CHL
OMZ or OMZ-CHL	20	36.5 <sup>(*)</sup>
Avicel PH102 <sup>(*)</sup>	7	7
Lactose	164	147.5
HPLC-M <sup>(*)</sup>	2	2
Talc	7	7
Total	200	200

\*<sup>(1)</sup> 20 mg as omeprazole

\*<sup>(2)</sup> microcrystalline cellulose

\*<sup>(3)</sup> hydroxypropylcellulose(medium viscosity, Shin-Etsu Chemical Co.)

제제설계를 실시하고 액체 결합제는 Table III과 같이 설계하였다.

오메프라졸-cholestyramine 복합체는 수분을 흡수하면 팽윤하여 일반 core 저방으로는 과립형성이 어려움으로 core의 경도를 높이는 쪽으로 설계하고, 반면 대조용으로 선택한 오메프라졸나트륨은 연합물 상태에서 계속 용해되어 과립의 성형이 어렵기 때문에 경도를 낮추는 방향으로 설계를 실시하였다.

액체 결합제를 가하여 연합하면 이 액체 결합제에 의하여 구성 성분중의 일부가 용해되어 적당한 액체 가교가 형성되고 이 연합물을 재립한 후 건조하면 용해된 성분이 다시 결정화되면서 고체가교가 형성된다. 이때 이 고체가교에 의해 pellet내에 일정한 강도를 나타내어야 다음 공정인 core의 구형화가 가능하고 코팅을 할 때 마모되지 않으므로, 이를 고려하여 액체 결합제 및 고체 결합제를 선택하였다. 액체 결

**Table III**—Formula sheet of liquid binder

Ingredients	Quanitity(mg) per liquid binder				
	1	2	3	4	5
Purified water	10	—	5	7	3
Ethanol	—	10	5	3	7

합체는 고형물질의 용해도와 관계되어서 Table III의 여러가지 처방을 실험한 결과 오메프라졸-콜레스티라민 복합체의 경우는 액체 결합제로서 정제수 : 에탄올(7 : 3)이 수지의 팽윤을 적게 하면서 결합력을 높일 수 있었으므로 이를 이용하여 Table II의 core 처방별로 6종의 core를 제조하여 제제시험을 실시하였다. 또한 오메프라졸나트륨은 오메프라졸-콜레스티라민 복합체와는 달리 팽윤성이 없고 용해도가 매우 크므로 정제수만을 사용하면 너무 유통성이므로 정제수 : 에탄올(3 : 7)결합액을 이용하여 Table II에 있는 core처방별로 제조한 시료에 대하여 다음과 같은 공정으로 제조하였다. 액체 결합제(liquid binder)인 정제수, 에탄올 또는 그 혼합용매에 라우릴황산나트륨(SLS)와 각 오메프라졸 복합체를 넣고 약 30분 정도 분산시켰다. 따로 결합제인 폴리비닐피로리돈 K-30 (PVP K-30), PEG 6000 및 슬비톨과 부형제인 만니톨, 유당, Avicel pH 101 및 무수 CaHPO<sub>4</sub>를 고루 혼합하였다. 이 혼합분에 앞의 분산액(액체 결합제)을 넣고 연합하여 20 mesh( $\Phi$  1 mm)의 원통형 소형 로타리 과립기로 압출·제립한 후, 이 제립물을 14~20 mesh의 큰 mesh로 정립한 다음 건조하고 이를 다시 정립하였다. Core를 효과적으로 코팅하기 위해서는 core 표면이 매끄럽고 구형이 우수해야 하나, 이렇게 만든 과립은 표면이 거칠고 구형성이 우수하지 못하므로, 표면을 매끄럽고 구형성을 향상시키기 위해서 이 과립을 seed로 하여 CF granulator에서 200 mesh의 고운 백당이나 백당시럽을 사용하여 다시 구형화한 다음 건조감량이 0.5% 이하가 되도록 건조하여 오메프라졸 복합체의 core를 제조하였다.

오메프라졸 core와 장용피간의 반응을 막기 위해 내피층을 두는 것이 오메프라졸 제제에서 사용되고 있으나,<sup>41~42)</sup> 앞에서 제조한 core에 대해서는 내피층을 입히지 않아도 안정성이 양호하므로 장용 코팅을 하였다.

매 캡슐당 아세톤 250 mg과 에탄올 100 mg의 혼합용매에 Myvacet<sup>®</sup> 2 mg, HPMCP(HP-55) 23 mg을 용해하여 장용액을 조제하였다. 소형 코팅팬에서

**Table II**—Formula sheet of omeprazole complex core

Ingredients	Quantily(mg)per core					
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6
OMZ-CHL or OMZ-Na	20 mg as OMZ					
PEG 6000	5	5	—	—	5	5
D-sorbitol powder	3	—	—	—	10	—
Avicel pH 101 <sup>(*)</sup>	3	—	5	—	3	3
Mannitol	80.1	20	—	—	—	105.17
Lactose	—	64.1	—	89.1	71.1	—
Sodium lauryl sulfate	0.5	0.5	—	0.5	0.5	0.5
Anhydrous CaHPO <sub>4</sub>	—	—	83.1	—	—	—
PVP K-30 <sup>(*)</sup>	5	7	7	7	7	5

\*<sup>(1)</sup> microcrystalline cellulose

\*<sup>(2)</sup> polyvinylpyrrolidone K-30

core를 장용코팅하기 전에 약 30°C로 건조하면서 이 조작을 반복하였고 분무종료 후에 30분 동안 건조하였다. 코팅이 완전히 종료된 후에는 40°C에서 6시간 동안 건조하여 건조감량이 0.5% 이하가 되도록 유지시켰다.

**오메프라졸의 용출시험—**오메프라졸과 오메프라졸-콜레스티라민 복합체는 입자도 150 µm(100 mesh) 이하의 분발을 쓰고, 타정한 오메프라졸 정제는 20 mg에 해당하는 양을 각각 취하여 대한약전 용출시험법<sup>37)</sup>에 준하여 용출시험액(인공장액, pH 6.8) 500 mL 중에서 37°C를 유지하고, 100 rpm의 속도로 회전시키면서 검액을 연속적으로 UV cell로 순환공급시키면서 302 nm에서 흡광도를 측정하여 용출량을 산출하였다.

Pellet 중의 약물 용출시험은 이 약 약 1캡슐분(오메프라졸 20 mg 해당량)을 정밀히 달아 용기에 놓고 인산염 원총액(pH 6.8) 500 mL에 넣고, 대한약전 용출시험 제2법에 따라 100 rpm의 속도로 시험하면서, 5, 10, 15분 경과후 용출액을 취하여 여과한 다음 검액으로 하여 아래와 같은 조건의 HPLC법으로 정량하였다.

칼럼 μ-Bondapak® C<sub>18</sub>(®: Waters), 이동상 CH<sub>3</sub>CN: pH 7.6 Phosphate buffer(34 : 66), 유동속도: 1.2 mL/min., 감도: 0.1 AUFs, 주입량: 10 µL, 검출: 280 nm., 농도: 100 µg/mL.

**Pellets의 산저항성시험—**대한약전 용출시험 제2법을 준용하여 시험할 때 이 약 1캡슐분(오메프라졸 20 mg 해당량)을 정밀히 달아 용기에 넣고, 제1액 500 mL에 100 rpm의 속도로 2시간 경과후 제1액을 70 mesh체로 여과한 다음 체위의 잔류물을 물로 충분히 세척하였다. 체위의 잔류물을 0.1N NaOH : 에탄올 : 물(5 : 5 : 90)을 넣고 5분 동안 초음파 진탕한 후 검액으로 하여 검액과 표준액을 가지고 위와 같은 조건으로 HPLC로 정량하였다.

### 실험결과 및 고찰

**오메프라졸 복합체의 제조—**콜레스티라민 수지의 총 음이온 교환능은 최대 3.5 meq/g dry이고, 오메프라졸의 분자량을 345.42 g으로 3.5 meq는 1.2090 g이며, 이론적으로 cholestyramine 수지 1 g과 오메프라졸 1.2090 g의 반응하지만, 콜레스티라민 수지의

capacity는 보통 최대의 5~50% 정도 발휘하므로 오메프라졸-콜레스티라민 복합체를 제조할 때 수지의 양은 오메프라졸과 반응하는 양의 두배를 사용하였다.

활성화시킨 콜레스티라민 수지 2 g과 오메프라졸 0.9500 g으로부터 오메프라졸-콜레스티라민 복합체 2.1518 g(수율 77.9%)을 얻었고, Dowex 1×8-400 수지 2 g과 오메프라졸 0.6084 g에서 오메프라졸-Dowex 1×8-400 복합체 1.9165 g(수율 63.9%)을 얻었으며, Dowex 1×2-400 수지 2 g과 오메프라졸 0.8192 g으로 오메프라졸-Dowex 1×2-400 복합체 1.802 g(수율 60.1%)을 얻었다. 또한, Dowex 1×4-400 복합체 1.8991 g(수율 63.3%)을 얻었다. 이상의 제조된 복합체중에서 콜레스티라민 복합체의 수율이 가장 좋았다.

**오메프라졸 복합체로부터 오메프라졸의 방출—**0.1 N NaOH 용액상에서의 각 시료의 방출양상은 Fig. 1과 같이 오메프라졸-콜레스티라민 복합체가 방출이 가장 빨랐고, 오메프라졸-Dowex 1×8-400 복합체는 서방출성을, 오메프라졸-Dowex 1×20-400 복합체 및 1×4-400 복합체는 중간속도의 방출을 나타내었다.

또한, 이와 같은 각종 오메프라졸 복합체들의 방출결과를 Boyd 등의 식에 따라 정량적으로 계산하였

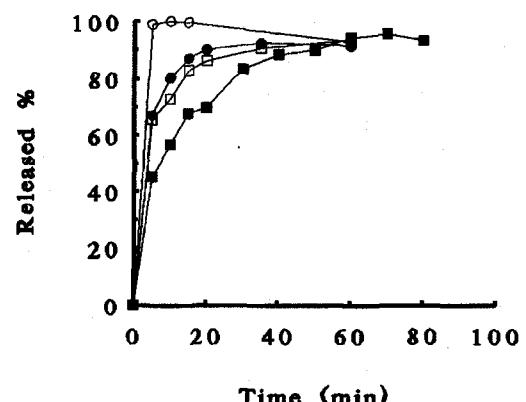


Fig. 1—Release profiles of various omeprazole resins at 0.1N-NaOH solution.

Key: —○— Omeprazole-cholestyramine resinate  
—●— Omeprazole Dowex 1×2-400 resinate  
—□— Omeprazole Dowex 1×4-400 resinate  
—■— Omeprazole Dowex 1×8-400 resinate

다.<sup>43)</sup>

$$F = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\exp(-n^2 B t)}{n^2}$$

여기서 F는 시간 t에 방출된 약물의 분율, n은 변수, B는 속도정수로서  $B = 4\pi^2 D/r^2$ 으로 표현되는데 이때의 D는 복합체중의 약물의 확산 계수이고 r은 resin입자의 평균 입자경이다. 즉 복합체로부터 시간 t에 방출된 약물의 분율 F로부터 이론치인  $Bt$ 를 계산하고, 시간 t에 대하여 시간 t에 대하여  $Bt$ 를 도시한 결과 약물의 방출이 확산조절되는 직선의 식이 성립되었다(Fig. 2). 이 식으로부터 구한 기울기는 속도정수 D이며 각 속도정수 값은 Table IV와 같다. Fig. 2와 Table IV에서 보는 바와 같이 콜레스티라민 복합체가 기타의 복합체에 비하여 방출속도가 10배 이상 빠른 것을 알 수 있다. 오메프라졸제제는 위에서 방출되지 않고 소장 상부에서 신속히 방출되어야 하므로 10분 이내에 85%이상 방출되는 콜레스티라민 복합체가 오메프라졸 제제용으로 가장 적합하다고 생각된다.

**오메프라졸-cholestyramine 복합체의 IR 스펙트럼** – Fig. 3에서 오메프라졸, 오메프라졸과 cholesty-

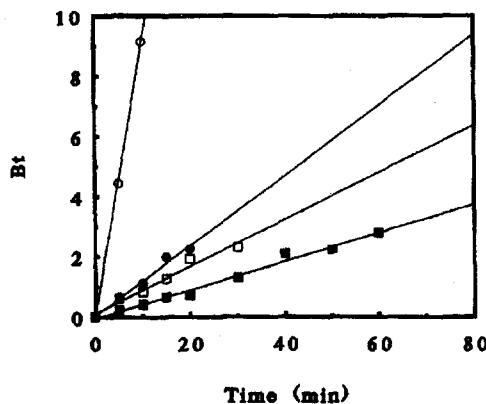


Fig. 2–Plots of  $t$  versus  $B_t$  for the release of omeprazole from various resinate.

- Key:
- Omeprazole-cholestyramine resinate
  - Omeprazole Dowex 1×2-400 resinate
  - Omeprazole Dowex 1×4-400 resinate
  - Omeprazole Dowex 1×8-400 resinate

Table IV–The reaction rate of various omeprazole resinate

Samples	reaction rate, $B(\text{min}^{-1})$
Cholestyramine resinate	0.87130
Dowex 1×2-400 resinate	0.08990
Dowex 1×4-400 resinate	0.06035
Dowex 1×8-400 resinate	0.03723

ramine의 물리적 혼합물(중량비 1:2) 그리고 오메프라졸-콜레스티라민 복합체 등 각각의 IR 스펙트럼을 보면 이들은 이온결합한 것이므로, 오메프라졸-cholestyramine 복합체에서도 오메프라졸 band가 일부 나타났다. 따라서  $1500 \text{ cm}^{-1}$  이하의 영역에서는 주로 cholestyramine 복합체에서도 오메프라졸 band가 일부 나타났다. 따라서  $1500 \text{ cm}^{-1}$  이하의 영역에

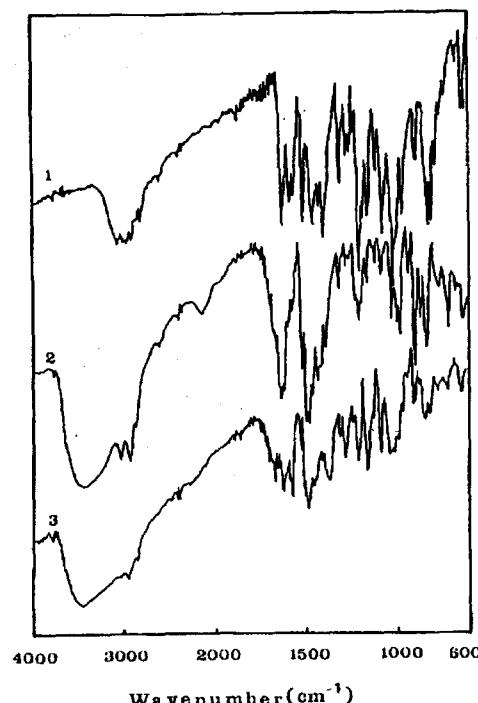


Fig. 3–IR absorption spectra of omeprazole-cholestyramine resinate system according to KBr disk method.

- Key:
1. Omeprazole alone
  2. Physical mixture of omeprazole and cholestyramine resin in weight ratio 1:2
  3. Omeprazole-cholestyramine resinate in weight ratio 1:2

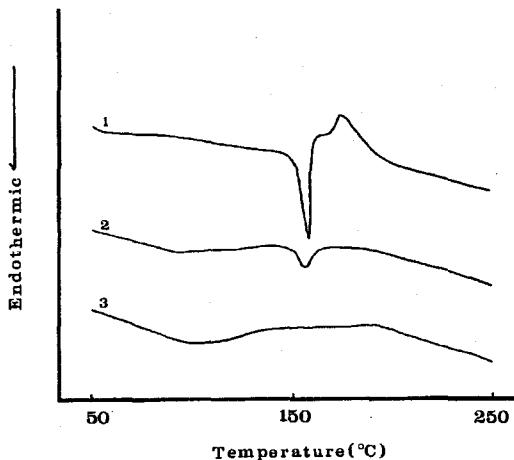


Fig. 4—DSC curves of omeprazole-cholestyramine resinate system.

Key: 1. Omeprazole alone

2. Physical mixture of omeprazole and cholestyramine resin in weight ratio 1 : 2
3. Omeprazole-cholestyramine resinate in weight ratio 1 : 2

서는 주로 cholestyramine 자체의 band가 나타난 반면, 물리적 혼합물에서는  $1500\sim1000\text{ cm}^{-1}$ 에서 오메프리졸의 band가 혼합된 모양으로 나타나서 이온반응에 의해 복합체가 형성되었음을 확인할 수 있었다.

**DSC분석**—Fig. 4에서 보면 cholestyramine 복합체는 DSC curve에서 오메프리졸의 endothermal 용융 peak가  $150^{\circ}\text{C}$ 에서 나타나지 않았으나, 물리적 혼합물에서는 오메프리졸의 약한 endothermal peak가 관찰되었다. 따라서 오메프리졸과 cholestyramine 수지가 복합체를 형성하여 열적 보호를 받는다고 생각된다.

**X선 회절상**—Fig. 5는 오메프리졸, cholestyramine 수지 및 오메프리졸과 cholestramine 수지와의 물리적 혼합물(중량비 1:2)과 오메프리졸-cholestyramine 복합체의 X-선 회절상이다. 오메프리졸 단독이나 물리적 혼합물에서는 오메프리졸의 결정성이 나타나는 반면, 오메프리졸-cholestramine 복합체에서는 cholestyramine 수지의 경우와 거의 유사하게 결정성을 확인할 수 없어서 오메프리졸과 cholestyramine이 복합체를 형성하였음을 알 수 있었다.

**복합체의 안정성에 미치는 pH의 영향**—오메프리졸 및 오메프리졸-cholestyramine 복합체의 안정성에

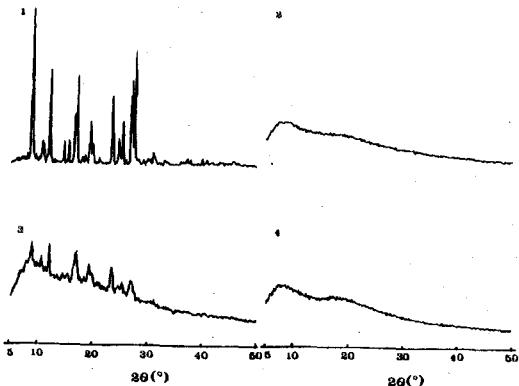


Fig. 5—X-ray diffraction patterns of omeprazole-cholestyramine resinate system.

Key: 1. Omeprazole alone

2. Cholestyramine resin alone
3. Physical mixture of omeprazole and cholestyramine resin in weight ratio 1 : 2
4. Omeprazole-cholestyramine resinate in weight ratio 1 : 2

대한 pH의 영향을 검토한 결과, 각각의 시료를 완전히 용해시킨 경우(Fig. 6A) 각 완충액에서 시험한 결과 분해형태는 의1차반응에 따랐으며 pH 4.0의 산성조건 하에서는 각 시료가 모두 상당히 불안정하여 오메프리졸의 분해속도정수( $k$ )는  $0.41\text{ hr}^{-1}(t_{1/2}=1.53\text{ hrs})$ 이었고, pH 7.0 및 pH 10.0에서 오메프리졸은 각각  $0.482\text{ day}^{-1}(t_{1/2}=1.44\text{ days})$ , 및  $5.47\times10^{-2}\text{ day}^{-1}(t_{1/2}=12.66\text{ days})$ 이었고, 오메프리졸-cholestyramine 복합체의 분해속도정수( $k$ )도 각각  $0.541\text{ day}^{-1}(t_{1/2}=1.28\text{ days})$  및  $6.77\times10^{-2}\text{ day}^{-1}(t_{1/2}=10.24\text{ days})$ 이었다. 이와 같이 각 시료는 산성 및 중성 조건하에서는 매우 불안정하였고, 또한 각 속도정수와 반감기를 비교하여 보면 오메프리졸-cholestyramine 복합체가 오메프리졸 보다도 더욱 빠르게 분해되었는데, 이것은 시료를 완전히 용해시켰기 때문에 오메프리졸-cholestyramine 복합체는 완충액에 의하여 이온교환반응이 더욱 촉진되어 용해되어 나온 약물의 양이 오메프리졸의 경우보다 많기 때문에 분해반응이 더 촉진되었기 때문으로 사료된다.

또한, 오메프리졸과 오메프리졸-cholestyramine 복합체를 완전히 용해시키지 않고 방치하였을 경우 (Fig. 6B), pH 4.0(프탈산염 완충액), pH 7.0(인산염완

총액) 및 pH 10.0(봉산염 완충액)의 완충액에서 시험한 결과 분해형태는 역시 의1차반응적이었으며 분해속도정수는, 각각 pH 4.0에서 오메프라졸은  $0.244 \text{ hr}^{-1}$ ( $t_{1/2}=2.8 \text{ hrs}$ ), 오메프라졸-cholestyramine 복합체는  $0.394 \text{ hr}^{-1}$ ( $t_{1/2}=1.8 \text{ hrs}$ )이었고, pH 7.0에서 오메프라졸은  $0.164 \text{ day}^{-1}$ ( $t_{1/2}=4.2 \text{ days}$ ), 오메프라졸-cholestyramine 복합체는  $0.544 \text{ day}^{-1}$ ( $t_{1/2}=1.3 \text{ days}$ )이며, pH 10.0에서 오메프라졸은  $1.85 \times 10^{-2} \text{ days}^{-1}$ ( $t_{1/2}=37.5 \text{ days}$ )이었고, 복합체는  $6.52 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ ( $t_{1/2}=10.6 \text{ days}$ ) 이어서 cholestyramine 복합체가 수용액 중에서는 안정성이 좋지 못하였다. 이는 오메프라졸이 불용성인데 비해 복합체는 이온교환수지

와 이온결합을 하고 있어서 각종 완충액 중에서 오메프라졸이 이온과 교환되어 용액으로 유리되기 때문이라고 생각되며, 동일한 맥락에서 시료를 완전히 용해시킨 경우보다 방치시킨 경우 오메프라졸 자체의 분해속도가 더 느렸으나 오메프라졸-cholestyramine 복합체는 두 경우에 비슷한 양상을 나타내었다.

**복합체의 안정성에 미치는 온도의 영향-** 오메프라졸과 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 상대습도 75% 하에서 온도 30, 40, 및 50°C로 가혹시킬 때, 온도에 따른 오메프라졸의 분해는 Fig. 7과 같이 직선관계를 나타내어 이 분해반응은 가수분해에 의한 의1차반응인 것을 알 수 있었다.

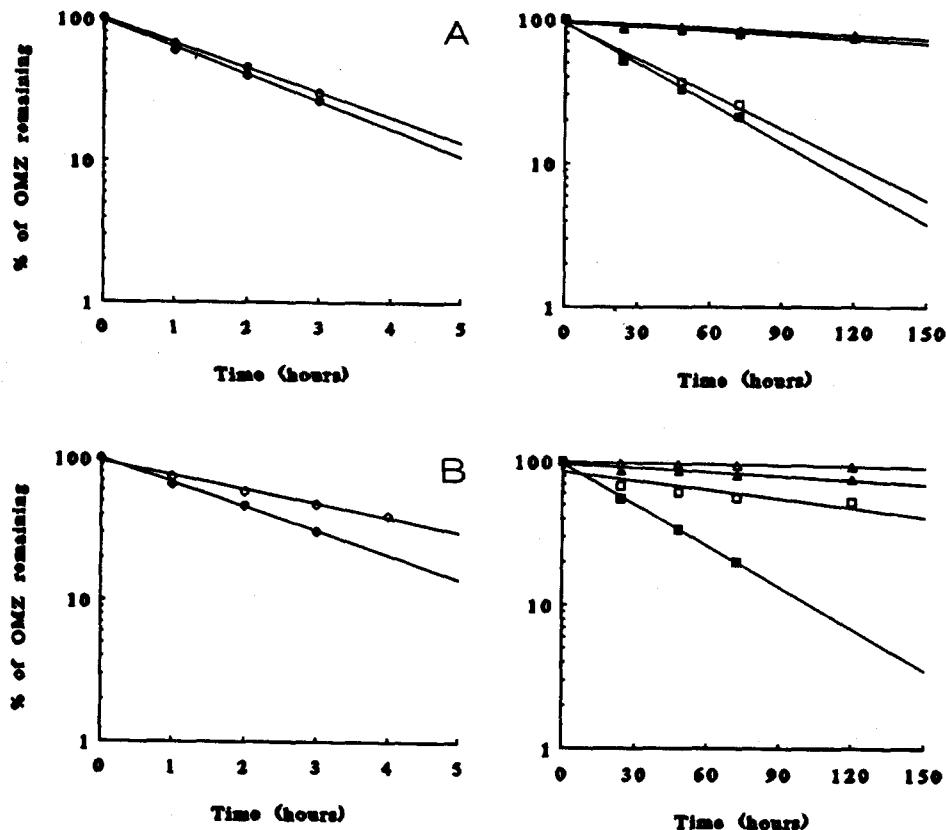


Fig. 6A—First-order plots for degradation of omeprazole and omeprazole-cholestyramine resinate by various pH at room temperature when the samples were solved completely.

Key: Omeprazole; —○— pH 4.0, —□— pH 7.0, —△— pH 10.0

Omeprazole-cholestyramine resinate; —●— pH 4.0, —■— pH 7.0, —▲— pH 10.0

Fig. 6B—First-order plots for degradation of omeprazole and omeprazole-cholestyramine resinate by various pH at room temperature when the samples were standed.

Key: Omeprazole; —○— pH 4.0, —□— pH 7.0, —△— pH 10.0

Omeprazole-cholestyramine resinate; —●— pH 4.0, —■— pH 7.0, —▲— pH 10.0

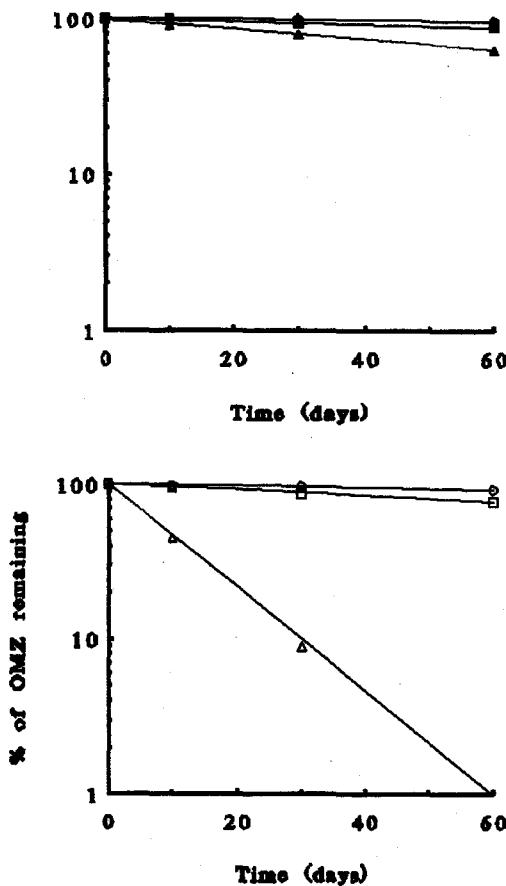


Fig. 7—First-order plots for degradation of omeprazole and omeprazole-cholestyramine resinate by various temperature at RH 75%.

Key: Omeprazole; -○- 30°C, -□- 40°C,  
-△- 50°C  
Omeprazole-cholestyramine resinate; -●- 30°C, -■- 40°C, -▲- 50°C

이 직선의 방정식을 최소자승법에 의하여 구한 직선의 기울기로부터 각 온도에서의 분해속도 정수를 구한 결과 Table V와 같다. 또한 각 온도에서의 속도정수와 절대온도의 역수를 Arrhenius plot한 결과 Fig. 8과 같으며, 이 직선을 외삽하여 표준온도에서 구한 속도정수는 Table V와 같다. 따라서 분말상의 시료들은 온도가 증가함에 따라 분해속도가 매우 빨라지고 반감기도 현저히 감소되었으며, 오메프라졸-cholestyramine 복합체가( $2.743 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ ) 오메프라졸 자체( $2.996 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ )에 비하여 상당히 안정함을 알 수 있다. 또한 각 속도정수로부터 shelf

Table V—Kinetic data for degradation of omeprazole and omeprazole-cholestyramine resinate at various temperature(RH 75%)

Sample	Temperature (°C)	k (day <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (day)	t <sub>90%</sub> (days)
OMZ	30	$1.26 \times 10^{-3}$	547.99	83.75
	40	$4.31 \times 10^{-3}$	160.63	24.28
	50	$8.06 \times 10^{-2}$	8.60	1.32
OMZ-CHL	30	$5.74 \times 10^{-4}$	1207.95	184.85
	40	$1.99 \times 10^{-3}$	348.04	52.91
	50	$7.66 \times 10^{-3}$	90.51	13.04

life t<sub>90%</sub>를 구한 결과 Table V와 같이 30°C에서 오메프라졸의 t<sub>90%</sub>가 83.75 day인데 비하여 복합체는 184.85 day로서 복합체가 매우 안정하다.

안정성에 미치는 광(UV)의 영향—오메프라졸-cholestyramine 복합체의 광(UV)에 대한 분해속도는 Fig. 9와 같이 일차반응적으로 분해되었으며, 반응속도상수는 오메프라졸이  $k = 4.07 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ ,  $t_{1/2} = 17.0 \text{ days}$  이었고, 오메프라졸-cholestyramine 복합체가  $k = 1.68 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ ,  $t_{1/2} = 41.2 \text{ days}$ 로써 오메프라졸-cholestyramine 복합체가 오메프라졸에 비하여 광에 대한 안정성이 월등히 개선된 것을 알 수 있다.

습도가 안정성에 미치는 영향—오메프라졸과 오메프라졸-cholestyramine 복합체의 분해에 미치는 습도의 영향을 50°C의 온도에서 10, 30, 60 및 80%의

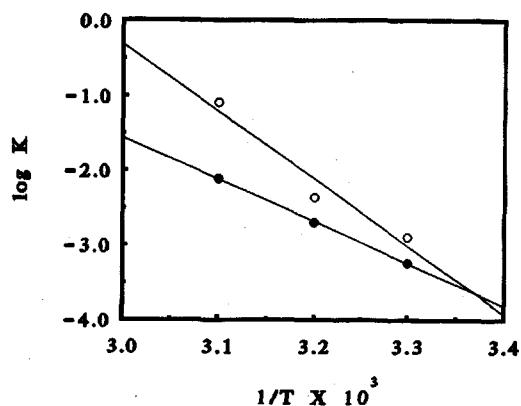


Fig. 8—Arrhenius plot for predicting omeprazole stability at room temperature.

-○-; Omeprazole, -●-; Omeprazole-cholestyramine resinate

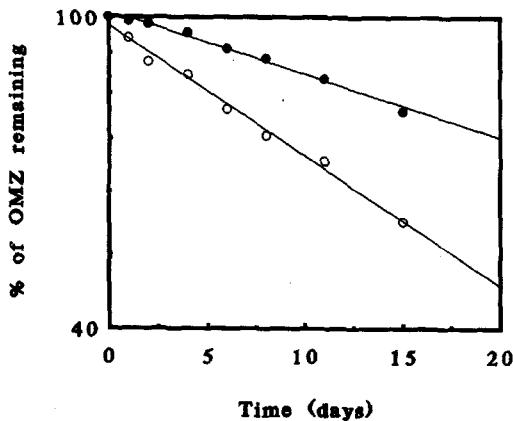


Fig. 9—First-order plots for degradation of omeprazole and omeprazole-cholestyramine resinate by UV radiation.

Key: Omeprazole; —○— 30°C, —□— 40°C,

—△— 50°C

Omeprazole-cholestyramine resinate;

—●— 30°C, —■— 40°C, —▲— 50°C

상대습도에서 시험한 안정성은 Fig. 10과 같다.

즉, 오메프라졸은 상대습도 10%에서는  $k = 3.82 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 181.4 \text{ days}$ )이었고, 30%에서는  $k = 5.33 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 130.0 \text{ days}$ )이었고, 오메프라졸-cholestyramine 복합체의 경우 10%에서는  $k = 2.443 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 284.6 \text{ days}$ )이었고, 30%에서는  $k = 3.42 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 202.9 \text{ days}$ ), 60%에서는  $k = 5.11 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 135.5 \text{ days}$ )이었으며 80%에서는  $k = 7.83 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 88.5 \text{ days}$ )로서 습도가 높아짐에 따라 분해속도가 커짐을 알 수 있고, 특히 상대습도 80%에서 오메프라졸의 분해정수가  $1.17 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ 인 대 반하여 복합체는  $7.83 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 로서 오메프라졸 복합체가 오메프라졸에 비하여 습도에 대해 월등히 안정함을 볼 수 있다.

용출속도—오메프라졸 분말과 오메프라졸-cholestyramine 복합체 분말을 인공장액(pH 6.8)에서 용출 시험한 결과 Fig. 11과 같다. Fig. 11에서 오메프라졸 분말의 용출에 비해 오메프라졸-cholestyramine 복합체가 훨씬 신속하게 용출되어서 약 5분에 95%, 15분 정도에는 거의 100% 가까이 용출되어 규정에 만족한 반면에 오메프라졸은 약 3시간까지도 완전히 용해되지 않았다.

이와 같이 오메프라졸 복합체의 용출속도가 증가

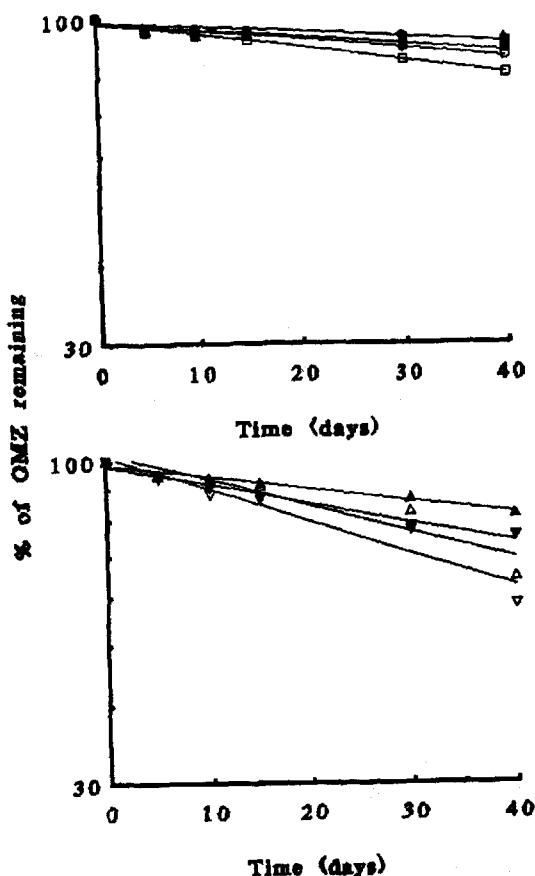


Fig. 10—First-order plots for degradation of omeprazole and omeprazole-cholestyramine resinate by various humidity at 50°C.

Key: Omeprazole; —○— 10%, —□— 30%,

—△— 60%, —▽— 80%

Omeprazole-cholestyramine resinate;

—●— 10%, —■— 30%, —▲— 60%,

—▼— 80%

하는 이유는 오메프라졸-cholestyramine 복합체는 오메프라졸과의 결합이 이온결합이므로 pH 6.8의 인공장액 속에서 이온교환능에 따라 결합이 쉽게 풀리므로 이와 같은 현상이 나타나는 것으로 생각된다.

오메프라졸 및 오메프라졸-cholestyramine 복합체 함유 정제에 대한 인공장액(pH 6.8)에서의 용출시험 결과는 Fig. 12와 같다.

Fig. 12에서 보는 바와 같이 분말상태와 마찬가지로 복합체 정제가 오메프라졸 정제에 비하여 용출이 신속하였다. 그러나 복합체의 경우 분말에 비하여 정제의 용출시간이 더 긴 이유는 정제가 붕해되는데

소요된 시간과 일치한 결과로서 이는 봉해시간의 조절로 해결될 것이라 생각되며, 오메프라졸 정제는 90~120분 정도에서 대부분 용출되어 용출이 아주 늦었다.

오메프라졸 분말의 용출속도 보다 오메프라졸 정제의 용출속도가 더 빠른 이유는 정제로 성형된 오메프라졸이 처방에 사용된 Avicel PH102 및 lactose 등에 의하여 봉해성과 습윤성이 증대되었기 때문이라 생각된다.

오메프라졸은 흡수부위가 소장상부로 제한되어 있기 때문에 위를 통과하여 소장상부에 도달되면 신속하게 용출되어야 한다. 따라서, 기존의 시판제제와 마찬가지로 오메프라졸의 경구투여제제는 인공장액에서 10분 이내에 85% 이상이 용출되는 것이 바람직하다. 본 용출시험 결과를 보면, 오메프라졸 함유 정제는 67분 정도에서 85% 이상이 용출되어 경구용 제제로서 적합하지 않지만, 오메프라졸 복합체를 함유한 정제는 15분 정도에서 85% 이상이 용출되어 장용코팅을 설계한다면 경구용 오메프라졸 정제의 개발도 가능하리라 생각된다.

**급성독성—오메프라졸-cholestyramine 복합체의 급성독성실험 결과는 Table VI과 같이 LD<sub>50</sub>값은 4.608 g/kg으로 매우 안전성이 높았다.**

**장용성 pellet의 제제설계—최적의 액체 결합제를 이용하여 Table II의 core처방별로 오메프라졸-cholestyramine 복합체 시료에 대하여 경도, 봉해 등의**

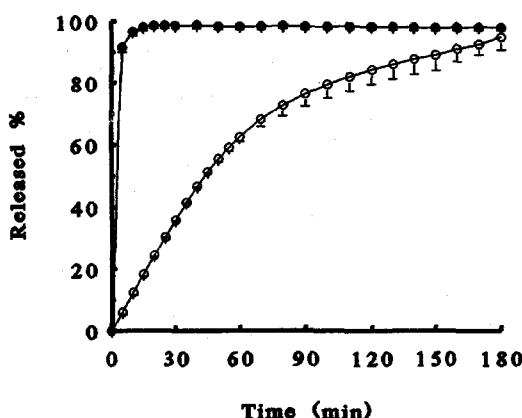


Fig. 11—Dissolution profiles of omeprazole and omeprazole-cholestyramine resinate in simulated intestinal fluid at 37±0.5°C by dispersed amount method(mean± SD, n=3).

Key: —○— Omeprazole alone  
—●— Omeprazole-cholestyramine resinate

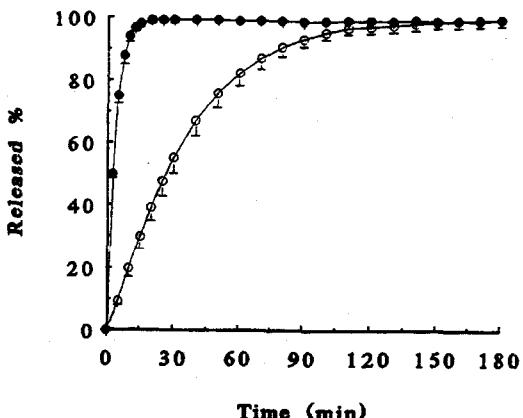


Fig. 12—Dissolution profiles of omeprazole tablet and omeprazole resinate tablet in simulated intestinal fluid at 37±0.5°C by rotating basket method(mean± SD, n=3).

Key: —○— Omeprazole alone  
—●— Omeprazole-cholestyramine resinate

적합여부를 평가한 결과, No.1처방은 core를 형성하기가 불가능할 정도의 경도를 가지므로 잘 부수러지는 현상이 있어서 만니콜은 부형제로서 적합하지 않았다. No.2 처방은 core에서 만니톨을 줄이고 유당을 늘렸으며 결합제인 PVP K-30을 늘렸으나 역시 core의 형성이 어려웠다. No.3 처방과 같이 무수 CaHPO<sub>4</sub>를 사용했을 때 단단한 core가 만들어지나 구형화시에 부스러지는 경향이 있었고, No.4 처방 역시 전량 유당을 사용했기 때문에 단단한 core가 형성되어 구형화시 부스러지는 경향이 있었으나, No.5 처방은 만니톨을 사용하였으므로 core의 형성이 불가능하였다. 따라서, 오메프라졸-cholestyramine 복합체 core는 처방 No.5에서 가장 좋은 core가 형성되었다. 반

Table VI—Acute toxicity of omeprazole and omeprazole-cholestyramine resinate in mouse after a single administration

sample	sex	No. of groups	animals/group	LD <sub>50</sub> (g/route kg)	1 and 14 days after dose
OMZ	M	3	10	P.O	>4*
OMZ	F	3	10	P.O	>4*
OMZ-CHL	M	8	5	P.O	4.608

\*From ref.: *Scand. J. Gastroenterol.*, 20, 53-69 (1985).

면에 오메프라졸나트륨을 함유한 core는 처방 No.6에서 가장 양호하였으며, 나머지 처방에서는 오메프라졸나트륨의 용해도 때문에 적합하지 않았다.

장용성 pellet의 용출-내피층을 만들어 core와 장용피간의 반응을 확실히 차단하려 했으나, HPMC 등의 내피층은 구형화에 사용된 sugar와 치밀한 접착을 이루지 못하여 오히려 구형화된 면을 손상시켜 장용코팅시 변색을 일으켰으므로, HPMC 내피층 없이 바로 장용코팅을 하는 것이 좋았다. 이때 장용코팅은 일반적으로 사용되는 처방으로 코팅하였다.

장용피막제는 산성물질이므로 약물과 직접 접촉할 경우 분해될 우려가 있으므로 장용코팅의 적합성을 검토하기 위하여 내산성 시험을 실시한 결과 오메프라졸-cholestyramine 복합체는 90.5%이었고, 오메프라졸 나트륨염에서는 85.5%이었으므로 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 사용할 경우에는 내피층 없이 바로 장용코팅을 하여도 양호한 품질의 pellet를 얻을 수 있었다.

장용피한 오메프라졸-cholestyramine 복합체와 나트륨염의 pellet에 대한 용출시험 결과, 오메프라졸-cholestyramine 복합체는 5분에 94.0%, 10분에 98.7%, 15분에 99.7%가 용출되었고, 오메프라졸 나트륨염의 경우에는 5분에 92.4%, 10분 이후에 100%가 용출되었고, 이와 같이 장용성 pellets의 용출시험에서 오메프라졸-cholestyramine 복합체 및 나트륨염이 모두 10분 이내에 85% 이상이 용출되어 두 물질에서는 용출속도에 차이가 없이 모두 규정에 적합하였다.

따라서, 오메프라졸-cholestyramine 복합체 pellet의 제제설계에 있어서 오메프라졸-cholestyramine 복합체는 안정성이 개선되고, 수지의 물성에서 오는 과립형성의 어려움을 극복하고 개선된 경구제제를 개발할 수 있었다. 따라서 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 구형화한 후 내피층을 삭제한 채 일반 장용코팅 처방에 따라 Table VII과 같은 처방으로 경구투여용 pellet을 만족스럽게 제제설계할 수 있

Table VII – Formula sheet of omeprazole complex pellet

Process	Ingredients	Quantity(mg) per Pellet	
		OMZ-CHL	OMZ-Na
Core	OMZ-CHL or OMZ-Na	20 mg as OMZ	
	PEG 6000	5	5
	D-sorbitol powder	10	—
	Avicel PH101 <sup>*)1</sup>	3	3
	Mannitol	—	105.17
	Lactose	71.1	—
Liquid binder	Sodium lauryl sulfate	0.5	0.5
	PVP K-30 <sup>*)2</sup>	7	5
Spheronization	Distilled water	7	3
	Ethanol	3	7
Sub-coating	Sugar	about 70	about 70
Enteric coating	HPMC <sup>*)3</sup>	—	—
	H <sub>2</sub> O	—	—
Enteric coating	HPMCP <sup>*)4</sup>	23	23
	Myvacet <sup>®</sup>	2	2
	Acetone	250	250
	Ethanol	100	100
	Cetanol	2	2

\*<sup>1)</sup> microcrystalline cellulose

\*<sup>2)</sup> polyvinylpyrrolidone K-30

\*<sup>3)</sup> hydroxypropylmethylcellulose

\*<sup>4)</sup> hydroxypropylmethylcellulose phthalate

었다.

## 결 론

안정성이 양호하고 용출율이 우수한 오메프라졸의 새로운 복합체를 개발하고자 오메프라졸-이온교환수지 복합체를 합성하여 이들의 물성을 측정하고, 개선된 경구투여용 제제를 설계하여 제제학적 시험을 행한 결과 다음과 같다.

1. 오메프라졸과 cholestyramine을 1:2의 중량비로 반응시켜 안정성 높은 오메프라졸-cholestyramine 복합체를 제조하였다.

2. 오메프라졸-cholestyramine 복합체의 분해는 의 1차반응이며 표준온도에서 분해속도정수는 오메프라졸이  $2.996 \times 10^{-4}$  day<sup>-1</sup>인де 반하여 복합체는  $2.743 \times 10^{-4}$  day<sup>-1</sup>이고, 상대습도 80%에서의 분해속도정수는 오메프라졸이  $1.17 \times 10^{-2}$  day<sup>-1</sup>, 오메프라졸-cholestyramine 복합체는  $7.83 \times 10 \times 10^{-3}$  day<sup>-1</sup>이고, 광(UV)에 대한 분해속도정수는 오메프라졸이  $4.07 \times 10^{-2}$  day<sup>-1</sup>이고, 오메프라졸-cholestyramine 복합체는  $1.68 \times 10^{-2}$  day<sup>-1</sup>로서 오메프라졸-cholestyramine 복합체가 월등히 양호하였다.

3. 오메프라졸-cholestyramine 복합체의 용출속도는 오메프라졸의 용출에 비하여 신속하게 용출되어 약 15분 정도에서 거의 100% 가까이 용출된 반면 오메프라졸은 약 3시간까지도 완전히 용해되지 않았다. 또한 오메프라졸 함유정제는 67분 정도에서 85% 이상 용출되었으나 오메프라졸-cholestyramine 함유정제는 15분 정도에서 85% 이상이 용출되어 새로운 경구용 정제의 개발가능성이 크게 기대된다.

4. 장용코팅제제의 내산성시험결과 오메프라졸-cholestyramine 복합체는 90.5%로 오메프라졸 나트륨염의 85.5%보다 우수하였고, 용출속도가 10분 이내에 85% 이상이 용출되어 이 약물의 장용성제제화에 적합하였다.

5. 오메프라졸-cholestyramine 복합체 pellet의 제제설계는 core를 정제수 : 에탄올(7:3)을 혼합한 결합액을 쓰고 유당을 주로 사용하고, 기타 부형제는 오메프라졸로서 20 mg에 대하여 PEG 6000 5 mg, Avicel PH101 3 mg, 만니톨 105.15 mg, SLS 0.5 mg 및 PVP K-30 5 mg을 적절히 배합할 때 가장 우수한 core를 형성할 수 있었다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1993년도 교육부 학술진흥재단의 공모 과제 연구비에 의하여 연구되었기에 이에 감사드립니다.

## 문 현

- 1) Heming, A. E.: Medical preparation for reducing the body level of sodium., U. S. Pat., 2,611,730 (1952).
- 2) Van Abbe, N. J. and Rees, J. T.: Amberlite resin XE-88 as a tablet disintegrant., J. Am. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 47(7), 487-489 (1958).
- 3) Spross, B., Ryde, M. and Nyströma, B.: Sephadex® cation exchangers as carriers of drug components for improvement of their palatability. A preliminary study., Acta Pharmacologica Suecica., 2(1), 1-12 (1965).
- 4) Siegel, S. and Hanus, e. J.: Method for rendering nicotinamide palatable., U. S. Pat., 3,070,508 (1962).
- 5) Manek, S. P. and Kamet, V. S.: Evaluation of indion CRP 244 and CRP 254 as sustained release and taste masking agents., Indian J. Pharm. Sci., 43, 209-212 (1981).
- 6) Macek, T. J., Shoop, C. E. and Stauffer, D. R.: Palatable coated particles of an anion exchange resin., U.S. Pat., 3, 499, 960 (1970).
- 7) Borodkin, S. and Sundberg, D. P.: Chewable tablets including coated particles of pseudoephedrine-weak cation exchange resin., U. S. Pat., 3,594,470 (1971).
- 8) Koff, A.: Castor wax-amprotoprine-resin compositions., U. S. Pat., 3,138,525 (1964).
- 9) Kubacka, R. T.: Review of ion exchange resins., U. S. Pharmacist., 36-41 (1984).
- 10) Chaudhry, N. C. and Saunders, L.: Sustained release of drugs from ion exchange resins., J. Pharm. Pharmacol., 8, 975-986 (1956).
- 11) Chan, Y. T. and Hays, E. E.: A resin complex prolonged antitussive effects., Am. J. Med. Sci., Aug., 207-212 (1957).
- 12) Abrahams, Sir A. and Linnell, W. H.: Original article-Oral depot therapy with a new long-acting

- dexamphetamine salt-, *Lancet*, Dec., 1317-1318 (1957).
- 13) Smith, H. A., Evanson, R. V. and Sperandio, G. J.: The development of a liquid antihistaminic preparation with sustained release properties., *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **49**(2), 94-97 (1960).
  - 14) Hirscher, D. A. and Miller, O. H.: Drug release from cation exchange resins., *J. Am. Pharm. Assoc.*, NS **2**(2), 105-108 (1962).
  - 15) Jack, D.: Prolongation of drug action., *Pharm. J.*, **30**, 581-586 (1962).
  - 16) Keating, J. W.: Pharmaceutical preparations comprising cation exchange resin adsorption compounds and treatment therewith., *U. S. Pat.*, 2,990,332 (1961).
  - 17) Hays, E. E.: Pharmaceutical composition containing a resin-narcotic compound and a resin-antihistamine compound., *U. S. Pat.*, 3,035,979 (1962).
  - 18) Nash, J. F. and Crabtree, R. E.: Absorption of titrated d-desoxyephedrine in sustained release dosage form., *J. Pharm. Sci.*, **50**(2), 134-137 (1961).
  - 19) Wm. J.: Keating, Pharmaceutical preparations comprising phosphorus containing cation exchange resins having basic drug adsorbed thereon: and treatment therewith., *U. S. Pat.*, 3,143,465 (1964).
  - 20) Gyselinck, P., Van Severen, R., Braeckman, P. and Schacht, E.: Drug-polymer combinations, Part I: the preparation of sustained release drugs by combination with ion exchanging resins., *Pharmazie*, **36**, 769-773 (1981).
  - 21) Gyselinck, P., Sreyer, H., Van Severen, R. and Breackman, P.: Drug-polymer combinations, Part II: Evaluation of some mathematical approaches to drug release from resinate., *Pharmazie*, **37**, 190-192 (1982).
  - 22) Clark, C. A.: Improvements in medicaments comprising drug/ion-exchange resin compounds., *British Pat.*, 1, 218, 102 (1971).
  - 23) Motycka, S. and Nairn, J. G.: Influence of wax coatings on release rate of anions from ion-exchange resin beads., *J. Pharm. Sci.*, **67**(4), 500-503 (1978).
  - 24) Motycka, S. and Nairn, J. G.: Preparation and evaluation of microencapsulated ion-exchange resin beads., *J. Pharm. Sci.*, **68**(2), 211-215 (1979).
  - 25) Motycka, S., Newth, C. J. L. and Nairn, J. G.: Preparation and evaluation of microencapsulated and coated ion-exchange resin beads containing theophylline., *J. Pharm. Sci.*, **74**(6), 643-646 (1985).
  - 26) Geneidi, A. S. and Hamacher, H.: Sustained release of chlorphenamine from macroporous KY-23 ion exchange resin beads., *Pharm. Ind.*, **42**(2), 198-202 (1980).
  - 27) Raghunathan, Y., Amsel, L., Ilinsvark, O. and Bryant, W.: Sustained-release drug delivery system I: Coated ion-exchange resin system for phenylpropanolamine and other drugs., *J. Pharm. Sci.*, **70**(4), 379-384 (1979).
  - 28) Raghunathan, Y.: Prolonged release pharmaceutical preparations., *U. S. Pat.*, 4,221,778 (1980).
  - 29) Raghunathan, Y.: Ion exchange resin prolonged release pharmaceutical preparations., *Canadian Pat.*, 1, 086, 226 (1980).
  - 30) Amsel, L. P., Hinsvark, O. N., Rotenberg, K. and Sheumaker, J. L.: Recent advances in sustained-release technology using ion-exchange polymers., *Pharm. Tech.*, Aug., 28-38 (1984).
  - 31) Sheumaker, J. L.: Ion 성분을 함유하는 액상의 장기방출형 약제배합물., 일본-공개특허공보, 昭 60-674 18 (1985).
  - 32) Raghunathan, Y., Arusel, L., Hinsvark, O. and Rotenberg, K.: Diffusion controlled release of drugs from coated dry polymer complex., *Polym. Mater. Sci.*, **51**, 32-35 (1984).
  - 33) N. Brundt: Ion exchange resin complexes in oral therapy, *Canadian Pharm. J.*, 245 (1959).
  - 34) Spross, B., Ryde, M. and Nystroma, B.: Sephadex® cation exchangers as carriers of drug components for improvement of their palatability. A preliminary study., *Acta Pharm. Suec.*, **2**(1), 1-12 (1965).
  - 35) Siegel, S. and Hanus, E. J.: Method for rendering nicotinamide palatable., *U. S. Pat.*, 3,070,508 (1962).
  - 36) Manek, S. P. and Kamet, V. S.: Evaluation of indion CRP 244 and CRP 254 as sustained release and taste masking agents., *Indian J. Pharm. Sci.*, **43**, 2 09-212 (1981).
  - 37) 대한약전 제 6개정
  - 38) Ekman, L., Hansson, E., Havu, N., Carlsson, E. and

- Lundberg, C.: Toxicological studies on omeprazole., *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**(suppl. 108), 53-69 (1985).
- 40) Litchfield, Jr. J. T. and Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluation dose-effect experiments., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **96**, 99-113 (1949).
- 41) Lorentzon, P., Eklundh, B., Brandström, A. and Wallmark, B.: The mechanism for inhibition of gastric(H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase by omeprazole., *Biochim. Biophys. Acta*, **817**, 25-32 (1985).
- 42) Wallmark, B. Lorentzon, P. and Larsson, H.: The mechanism of action of omeprazole-A survey of its inhibitory action *in vitro.*, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**(suppl. 108), 37-51 (1985).
- 43) G. E. Boyd, A. W. Adamson and L. S. Meyers Jr, The exchange adsorption of ions from aqueous solutions by organic zeolites II. Kinetics, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2836 (1947).